

CITED REFERENCE 4

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 59-082311

(43)Date of publication of application : 12.05.1984

(51)Int.Cl.

A61K 9/16
// A61K 9/48
A61K 31/545

(21)Application number : 57-194154

(71)Applicant : SHIONOGI & CO LTD

(22)Date of filing : 04.11.1982

(72)Inventor : TAKAGISHI YASUSHI
NODA KINSABURO

(54) SUSTAINED RELEASE PREPARATION OF CEPHALEXIN

(57)Abstract:

PURPOSE: The titled preparation useful for infectious diseases, obtained by blending an enteric component of cephalexin with a rapidly dissolving component of it in a specific ratio, coating the enteric component with a copolymer methacrylic acid and methyl methacrylate, shellac, etc. in a specific thickness.

CONSTITUTION: A rapidly dissolving cephalexin (rapidly dissolving component for short) is blended with an enteric cephalexin (enteric component for short) in a ratio of 3:7 (weight on calculated as potency), to give a sustained release preparation of cephalexin. In the operation, the enteric component used is obtained by coating granules of the rapidly dissolving component with an enteric coating base consisting of a copolymer of methacrylic acid, methyl methacrylate, shellac, talc, stearic acid, and a plasticizer, having about 6 dissolution pH until the weight of the granules is increased by 0.3W0.6. This sustained release preparation exhibits sufficient effect by administration of every 12hr, and administration during sleeping hours can be avoided.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑬ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭59—82311

⑤ Int. Cl.³
A 61 K 9/16
// A 61 K 9/48
31/545

識別記号

庁内整理番号
7057—4C
7057—4C
7169—4C

④ 公開 昭和59年(1984)5月12日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 5 頁)

⑭ セファレキシン持効性製剤

⑯ 発明者 野田謹三郎

伊丹市池尻3—418

⑰ 特 願 昭57—194154

⑱ 出 願 人 塩野義製薬株式会社

⑲ 出 願 昭57(1982)11月4日

大阪市東区道修町3丁目12番地

⑳ 発明者 高岸靖

㉑ 代理人 弁理士 潮田雄一

芦屋市潮見町27—1

明 細 書

1. 発明の名称

セファレキシン持効性製剤

2. 特許請求の範囲

1) 速溶性セファレキシン(以下速溶成分という)と腸溶性セファレキシン(以下腸溶成分という)との組合せよりなるセファレキシン持効性製剤において、該腸溶成分が、速溶成分の粒状剤に、メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体、セラック、タルク、ステアリン酸および可塑剤を含み、溶出率が約6である腸溶性コーティングを、該粒状剤の重量が0.3ないし0.6増大する迄、施したものであり、かつ該組合せ比率が力価換算重量で、速溶成分：腸溶成分＝約3：7であることを特徴とするセファレキシン持効性製剤。

2) 該速溶成分が粒状剤であつて、腸溶成分粒状剤との混合物であることを特徴とする特許請求の範囲1)に記載のセファレキシン持効性製剤。

3) 該速溶成分が、該腸溶成分粒状剤の腸溶性コーティング層の外側に、層状に付着させたもの

であることを特徴とする特許請求の範囲1)に記載のセファレキシン持効性製剤。

4) 両成分が顆粒または細粒であつて、一投与単位またはその分数単位として分包したことを特徴とする特許請求の範囲1)に記載のセファレキシン持効性製剤。

5) 両成分が顆粒または^{細粒}ビーズであつて、一投与単位またはその分数単位として硬質ゼラチンカプセル内に充填したことを特徴とする特許請求の範囲1)に記載のセファレキシン持効性製剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明はセファレキシン持効性製剤に関する。

セファレキシンは、多くのセファロスポリン系抗生物質中、経口投与が可能なものの一つであり、内服後、その殆んどが速やかに吸収され、体内で代謝されることなく、主として尿中に排泄されるもので、多くの感染症に対して有効であり、安全性も高いところから極めて有用なものである。しかしながら、排泄が早いので1日4回すなわち6時間毎というような頻回投与が必要であり、持効

性製剤が待望されていた。

従来、セファレキシンのような殺菌型抗菌形式を有する抗生物質は、一般に、患者におけるその抗生物質の有効血中濃度を、一たん起炎菌の最小発育阻止濃度(MIC)より、はるかに高い濃度にするように投与すれば、その後は有効血中濃度が急激に低下しても、之を数回繰り返すことにより治療目的を達成しうるものであるとされていた。

ところが、本発明者らが行った試験管内の細菌増殖阻害実験において、セファレキシンは、それがMICに達してさえ居れば、低濃度であつても長時間作用させた方が、高濃度における短時間作用より抗菌効果が大きいことが判明した。

この事実は生体内における抗菌効果においても共通することであり、したがつて低濃度・長時間作用を可能とするセファレキシンの製剤は大きな治療効果を有するものと考えられ、種々の持効性製剤が提案された(たとえば、特公昭55-47611号参照)。

該公報においては、持効性セファレキシンの製剤

酸メチルとの共重合体、セラック、タルク、ステアリン酸および可塑剤を含み、溶出率が約6である腸溶性コーティングを、該粒状剤の重量が0.3ないし0.6増大する迄、施したものであり、かつ該組合せ比率が力価換算重量で、速溶成分：腸溶成分＝約3：7であることを特徴とするセファレキシンの持効性製剤が提供される。

本発明において「粒状剤」とは、粒剤すなわち顆粒および細粒(約50μ以下)の粒剤)、およびビーズなど一投与単位が多数個に分割されたものを指称し、公知の湿式押出し造粒あるいは転動造粒法によつて製造されるものがよい。両成分のうち、腸溶成分は粒状剤でなければならないが、これと組合せる速溶成分は粒状剤に限定されるべきでなく、混合粒状剤にあつては、とくに粒子径にこだわらず、さらに細かい粒子、散剤あるいは純末であつてもよい。こうした「組合せ」混合粒状剤は、これを一投与単位あるいはその分数単位として分包(たとえば、ストリップ・パッケージング)し、あるいは硬質ゼラチンカプセル内に充

を得るにあつて、1)「非圧縮製剤」が、消化管内移行速度などの点で好ましいこと、2)コーティング層の厚みなどを変化させることによつて製剤の崩壊時間を調節した「徐放性製剤」より、腸溶剤と速溶剤との組合せの方が主剤を有効に吸収させることができること、3)腸溶性コーティング層の溶出率が約5.5から6.5の範囲にあることが好ましいことおよび4)速溶性成分と腸溶性成分の組成比が60：40から15：85の範囲とすることによつて有効血中濃度を期待通り長期に維持できるものであることが開示されている。

本発明者らは、上記目的を最も効果的に達成する腸溶性コーティングに関し種々検討を進めた結果、冒頭の特許請求の範囲に記載通りの発明を完成した。

すなわち本発明によれば、速溶性セファレキシンの(以下速溶成分という)と腸溶性セファレキシンの(以下腸溶成分という)との組合せよりなるセファレキシンの持効性製剤において、該腸溶成分が速溶成分の粒状剤に、メタクリル酸とメタクリル

填したものであることが便利である。

腸溶性コーティング用の基剤は約6の溶出率を有するものが良いことは既に開示されているが、そのうちでもメタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体が好ましい。また、もう一つの腸溶性基剤としてセラックを配合する。これは、個々の粒子を覆う腸溶皮膜の耐酸性を強化し、また粒子間付着を抑制し、作業を容易にする。両者の好ましい配合比率(重量)は、共重合体/重量部に対し0.05～0.2重量部である。

本発明における腸溶コーティング層には、上記のほか、タルク、ステアリン酸および可塑剤が適量配合される。タルクは層に適度の厚みを与えて皮膜を強化するとともに粒子同志の付着防止に役立ち、またステアリン酸は、同じく付着防止と皮膜の緻密化、強化に役立つとともに、流動性改善のためにも有用である。タルクは腸溶性基剤合計の1重量部に対して0.5～1.5重量部、またステアリン酸は同じく0.1～0.3重量部で配合することが好ましい。また、可塑剤として腸溶性コーテ

イング基剤に対して一般に用いられる任意のものを基剤/重量部に対して0.5〜0.4重量部程度配合することが好ましい。好適な可塑剤はグリセリン脂肪酸エステル(食品添加物)であるが、このほか無害なフタル酸エステル類、PEG、PPG、トリアセチンなども用いる。

本発明において、腸溶成分のコーティング層の厚みは重要であり、裸顆粒に対し、その重量が0.3ないし0.6増大する迄前記のコーティング組成物を付着させることが好ましい。任意のコーティング方法が利用可能であるが、スプレーコーティングが最も普通の方法である。

また、本発明は前記の両粒状剤の混合物である態様のほか、腸溶性コーティングを施したセファレキシム粒状剤の外側に、さらに速溶性セファレキシム成分を層状に付着させた、いわゆる二重粒剤の態様においても実施する。この実施態様は混合物態様の場合、しばしば生じ得る、両成分の偏析を避けることができ有意義である。

この態様は、たとえば、セファレキシム(速溶

成分)をけんだくさせた白糖シラップを、腸溶性コーティングを施したセファレキシム粒状剤にスプレーコーティングを行うことによつて容易に実施する。

以下、顆粒製造の実施例によつて本発明をより詳細に説明する。

実施例

1) 裸顆粒の製造

セファレキシム763g(力価)、乳糖/48g、コーンスターチ52gからなる混合物に8%のデンプン糊液325gを加えて練合した。この練合物を円筒式製粒機で造粒したのち、60°Cで1時間乾燥した。得られた乾燥物をフィッツパトリックミルを用いて粉碎し、その後16メツシュ不通過部と24メツシュ通過部^部を除去してセファレキシムの裸顆粒を得た。

2) コーティング

上記1)で得た裸顆粒1000gを直径30cmのコーティングパンに入れ、下記組成のコーティング液を用いて^て常法によるスプレーコーティングを、

被覆後の顆粒全重量が約1.4/kgになるまで行い、腸溶性セファレキシム顆粒を得た。

記

| | |
|----------------|-------|
| オイドラギッドL | |
| (メタクリル酸・メタクリル酸 | |
| メチル共重合体の商品名) | 57g |
| 白色セラック(日局) | 8g |
| タ ル ク | 55g |
| ステアリン酸 | 10g |
| グリセリン脂肪酸エステル | |
| (食品添加物) | 15g |
| エタノール | 387g |
| ジクロルメタン | 339g |
| 精 製 水 | 129g |
| 計 | 1000g |

3) 混合・分包

1)と同様にして別に製造した裸顆粒と、2)によつて得た腸溶性顆粒の力価を測定し、これらの力価比率が3:7となるように両顆粒を混合した。この混合顆粒を1ポケット当りの総セファレキシム

ンが500mg力価に相当する量にストリップパッケージングマシンで分包した。

4) 二重顆粒の製造

上記2)と同様の腸溶性コーティングを施した腸溶性顆粒1000g(セファレキシム540g(力価)含有)を直径30cmのコーティングパンに入れ、下記組成のコーティング液を用いて、常法によるスプレーコーティングを、被覆後の顆粒全重量が約1.543gになるまで行い、腸溶成分および速溶成分をそれぞれ7:3の力価比率で含む二重顆粒を得た。

記

| | |
|-----------|----------|
| 50%白糖シラップ | 622g |
| セファレキシム | 232g(力価) |
| 着 色 料 | 0.1g |
| 計 | 854.1g |

このようにして得られた製剤について、日本抗生物質医薬品基準(1981年)にもとづく力価試験を行つたところ、全力価が表示力価の95〜108%にあること、および製剤中の胃溶性粒の

力価が27~34%であることを認めた。また日本薬局方第10版記載の溶出試験法、第2法(バドル法)を行つた結果、U.V.吸収(262nm)において上記力価に相当する量の胃溶性および腸溶性セファレキシンの存在を認めた。なお、同法に準じ、腸溶性粒のみの溶出試験を、市々4の試験液を用いて行つたところ、120分後に3%程度のセファレキシンの溶出を認めるのみであつた。

一方、実施例の組成物からセラックを除いた組成物を用い、実施例に準じて腸溶性粒を製造したが、粒子同志の付着のためコーティング作業が困難であり、凝集粒子をときはくす工程でコーティング層が破損し、腸溶特性を失う粒子が生じた。破損粒子を除去したのちの腸溶性粒について、上記の市々4の試験液を用いた溶出試験を行つた結果、15~20%程度のセファレキシンの溶出を認めた。

また、実施例の製剤および対照裸顆粒を、大腸菌、シユードモナス、ストレプトマイセス、クレブシエラ、レットゲラおよびエンテロバクター

に属する種々の細菌に起因する無症候性細菌尿患者に投与して、投与前後の尿中細菌数を実測したところ次表に示す結果を得た。

(以下余白)

表 (細菌/ml)

| 患者群 | 投与前 | 投与後 3 6 9 12 22 |
|----------------------|-------------|--|
| 第1群(9名、実施例製剤500mg投与) | $\geq 10^7$ | $10^4, <10^3, <10^3, <10^3, <10^3$ |
| 第2群(8名、対照裸顆粒250mg投与) | $\geq 10^7$ | $10^4, 10^4, 5 \times 10^4, 10^5, 10^5$ |
| 第3群(5名、対照裸顆粒500mg投与) | $\geq 10^7$ | $10^4, 5 \times 10^3, 10^4, 5 \times 10^4, 10^5$ |

上表より、本発明の製剤を投与された患者群の尿中細菌数は投与後6時間で 10^3 個以下に減少し以後この値を保つのに対し、対照裸顆粒250mg投与群では、3時間後に一たん 10^4 個迄減少するものの、その後増大をつづけ 10^5 個に達することがわかる。また対照裸顆粒500mg投与群では、6時間から12時間までの期間に限つて、250mg投与群に対する有意な差が認められるが22時間では250mg投与群と変らなくなる。

このことは、本発明の製剤が単回投与後6時間を超えても、なお尿中細菌の増殖阻止に有効に作用しているのに対し、同力価の対照製剤は3時間程度しか有効でない事実を裏付けている。

叙上のように、本発明を実施した製剤は、12時間毎の投与で充分な治療効果を発揮しうるのに対し、在来の製剤では就眠時間中の服用を不可避とする6時間毎の投与でも不十分な効果しか得られないことが裏付けられた。ことに通院患者の場合は、就眠時間中の服用を強制することが困難であり、しばしば治療日数長期化の原因となつてい

た状況が、本発明製剤を用いることにより改善され、本発明の実際的効果はきわめて大きいものであることを立証した。

出願人 塩野義製薬株式会社

代理人 弁理士 潮田 雄一

